

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1962

POUR LE

N° 579

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Osvaldo, Attilio, Alberico CIUMEI

né le 9 juin 1931 à Paris (X°)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES RHUMATISMES DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE

Président : Mr S. DE SEZE, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1962

POUR LE

N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Osvaldo, Attilio, Alberico CIUMEI

né le 9 juin 1931 à Paris (X°)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES RHUMATISMES DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE

Président : Mr S. DE SEZE, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACTS OF MEDICAL HISTORY

THESE

1901

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

Cavalière, Avellan, Albertus CURIEL

né le 2 juin 1881 à Paris (M^e)

Externe des hôpitaux de Paris



CONTRIBUTION À L'ÉTUDE

DES RHUMATISMES DE L'APPAREIL GÉNÉRAL

Présenté par M. S. DE SÈZE, Professeur.

Paris, le 20 mai 1901

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutailis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Jean VERNE

2^e ASSESSEUR } Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	VARANGOT (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	LELONG (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MARIE (J.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BERNARD (E.)
Clinique stomatologique (Pitié)	MICHAUX (L.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique	ROUX (M.)
Clinique traumatologique	LEMAIRE (A.)
Sémiologie médicale	GAULTIER (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	PADOVANI (P.)
Clinique urologique (Necker)	DOMART (A.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{	BOUR (H.)
		LHERMITTE (F.)
		PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSE (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUIH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	GIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TROYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) NOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHÉ (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DÉFOSVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

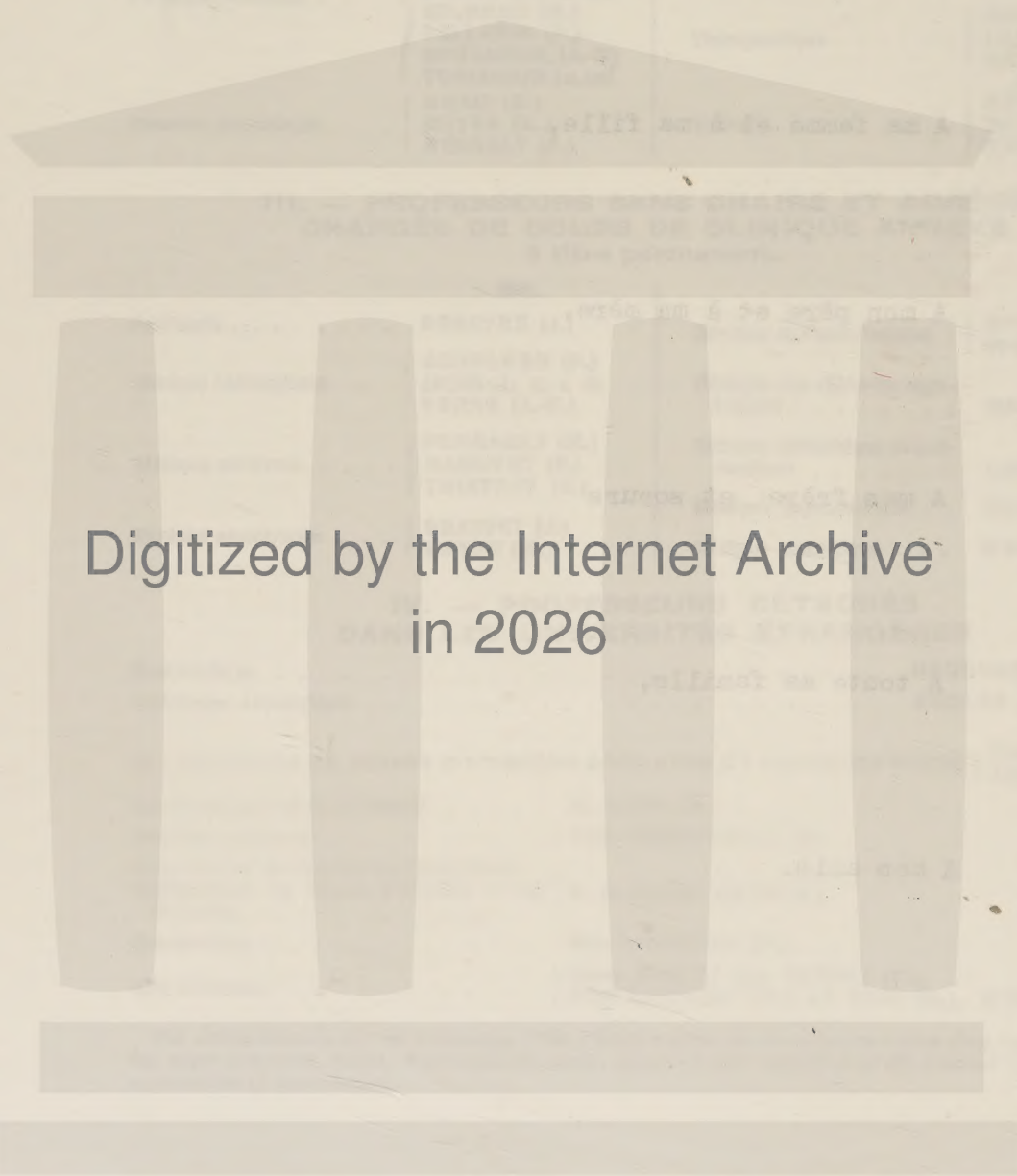
A ma femme et à ma fille,

A mon père et à ma mère,

A mes frère et soeurs

A toute ma famille,

A mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550221_0022

A Monsieur le Professeur S. DE SEZE

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous faire le très
grand honneur d'accepter la présidence
de cette thèse. Qu'il trouve ici l'hom-
mage de notre respectueuse gratitude et
de notre profond respect.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur H. BLOCH-MICHEL

Médecin des Hôpitaux,

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse,

En témoignage de notre respectueuse
admiration et de notre profonde re-
connaissance.

A Messieurs les Docteurs M. BENOIST, J.M. FINE et P. CANETTI,

dont les conseils et l'expérience nous
ont été très utiles pour préparer cette
thèse.

En témoignage de notre reconnaissance
et de notre gratitude.

I N T R O D U C T I O N

Depuis la connaissance encore récente de l'agammaglobulinémie, la découverte, chez les malades atteints par cette curieuse affection, de nombreux cas de rhumatismes inflammatoires a soulevé des problèmes très intéressants concernant la nosologie et l'étiopathogénie de ces manifestations articulaires.

Nous avons eu l'occasion d'observer avec notre Maître, chez un malade atteint d'agammaglobulinémie, une polyarthrite chronique rhumatoïde fruste mais authentique. Nous nous proposons, à cette occasion, de revoir schématiquement le problème complexe des agammaglobulinémies, de faire le point sur les manifestations rhumatismales qu'on peut y rencontrer et de dégager de cette confrontation, les éléments susceptibles d'élargir le champ des hypothèses relatives à la genèse de la maladie rhumatoïde.

HISTORIQUE DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE

C'est en 1952, grâce à l'introduction courante en clinique de l'électrophorèse que BRUTON put publier la première observation de cette affection.

Il s'agissait d'un enfant, alors âgé de huit ans, vu pour la première fois à l'âge de 4 ans 1/2. Dans les antécédents on retrouvait une varicelle à trois ans, sans histoire puis une rubéole compliquée d'infection respiratoire aiguë qui allait marquer le début d'une suite d'infections graves traitées d'abord avec succès par les antibiotiques ; puis se succédèrent de façon impressionnante, ostéomyélite, pneumonie, épisodes digestifs, otite, parotidite. Dix fois une hémoculture permit d'isoler des pneumocoques de type divers. Enfin on découvrit un Schick positif et une absence d'anticorps anti-T.A.B. malgré les vaccinations respectives. L'enfant fut alors traité par les gammaglobulines et, durant les 14 mois qui précédèrent la publication, il ne fit plus aucune infection.

BRUTON put ainsi individualiser ce syndrome nouveau caractérisé cliniquement, par une susceptibilité particulière aux infections bactériennes, biologiquement par l'incapacité de produire certains anticorps et par l'absence de gamma-globulines à l'électrophorèse ; le taux des autres protéines sériques étant strictement normal.

A la suite de cette observation initiale, de nombreux auteurs, dont JANEWAY, CORBEEL, PRASAD, CATTAN, SELTZA, SANFORD, ont rapporté des cas d'agammaglobulinémie tant chez l'enfant que chez l'adulte et ont pu à la fois en donner une définition plus complète et en individualiser deux grands types : forme congénitale, forme acquise idiopathique, classification d'ailleurs difficile à établir en raison des aspects multifformes et parfois partiellement opposés des cas décrits.

HISTORIQUE DES RHUMATISMES DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE

L'observation princeps de BRUTON (3), mentionnait déjà l'existence de symptômes articulaires. Son malade avait en effet présenté deux épisodes de monoarthrite inflammatoire, touchant le genou gauche puis l'épaule gauche, ayant fait évoquer, au début, une arthrite septique à cause de la fièvre et d'une leucocytose élevée mais ayant guéri sans séquelles en quelques jours. Au niveau des articles atteints les signes objectifs étaient minimes, contrastant avec l'intensité de la symptomatologie fonctionnelle. Il n'y avait pas de signes radiologiques. A chaque fois furent administrés pénicilline et sulfamides.

Un certain nombre d'observations, le plus souvent isolées, furent ensuite publiées, relatant des faits analogues (4, 11, 14, 19, 21, 24, 26, 36, 37, 42) . JANEWAY rapporta 5 cas d'agammaglobulinémie avec rhumatisme. GOOD et ROTSTEIN (18) purent en observer 9. Dès 1957 ces auteurs attirèrent l'attention sur la fréquence des désordres articulaires au cours de cette maladie (17) ; ils s'attachèrent ultérieurement (25, 39, 46) à préciser les caractères de ces manifestations dont, à notre connaissance, 29 cas seulement ont été rapportés jusqu'ici.

PREMIERE PARTIE

L ' A G A M M A G L O B U L I N E M I E

INTRODUCTION

Il nous semble logique de consacrer ce chapitre à la description de l'agammaglobulinémie congénitale qui constitue le syndrome de BRUTON et qui, s'il n'est pas le plus fréquent, nous paraît le plus caractéristique des syndromes d'agammaglobulinémie vraie. Nous soulignerons ensuite les caractères particuliers qui individualisent la forme acquise de cette affection.

AGAMMAGLOBULINEMIE CONGENITALE

I - ETIOLOGIE

Il s'agit presque toujours de jeunes garçons ; cependant CORBET, KERDUN et DELASTRE ont publié quelques cas indiscutables concernant des enfants du sexe féminin.

On note fréquemment une histoire familiale. Les enfants atteints sont souvent des frères ou des cousins issus de deux soeurs. Un arbre généalogique publié par PORTER est assez éloquent sur le mode de transmission génétique du trouble humoral qui apparaît comme un caractère récessif lié au sexe. L'affection débute à un âge varié, le plus souvent précocement entre deux mois et 4 ans.

II - ASPECTS CLINIQUES

La maladie est caractérisée essentiellement par une susceptibilité extrême aux infections bactériennes. Ce sont des infections souvent graves, prolongées, impressionnantes par leur répétition, dues essentiellement à des germes gram positif.

Le pneumocoque est, de loin, le plus souvent en cause : le malade de BRUTON fit 19 états septicémiques avec 8 types différents de pneumocoque retrouvés à l'hémoculture à 10 reprises, le malade de JACOBSEN fit, en cinq ans, 20 pneumonies avec le pneumocoque type 33. Sont également à l'origine de ces épisodes infectieux le streptocoque, le staphylocoque, le méningocoque et tout se passe cliniquement comme si les malades ne pouvaient, contrairement aux individus normaux, s'immuniser contre les microbes.

Les états septicémiques ne sont pas rares. Les localisations infectieuses sont variées ; chez un même sujet, il y a souvent une localisation préférentielle mais non exclusive.

Fait remarquable, le siège électif de ces infections est l'appareil respiratoire ; affections des voies aériennes supérieures : sinusite, rhino-pharyngite, mais surtout broncho-pneumopathies : bronchites, pneumonies, broncho-pneumonies, dilatation des bronches.

Les autres localisations fréquentes intéressent le système nerveux : méningites ; la peau : pyodermites, furoncles, abcès ; l'appareil auditif : otites, et visuel : conjonctivites. L'appareil ostéo-articulaire : arthrites septiques, ostéomyélite.

Enfin sont également très caractéristiques des épisodes digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique, fébrile, avec douleurs abdominales. En revanche, les germes Gram négatif sont beaucoup plus rarement en cause ; dans les entérocolites la flore intestinale habituelle est surtout remplacée par du streptocoque et du staphylocoque pathogène.

De même la tuberculose intercurrente est, assez curieusement bien supportée. Ces malades sont également peu susceptibles à l'histoplas-mose et aux infections à candida albicans.

Mais le plus remarquable est la façon dont sont bien supportées les infections virales. Il est certes des exceptions à cette règle ainsi qu'en témoignent quelques observations (trois parotidites successives chez un malade de BRUTON, vaccine généralisée mortelle en cinq semaines après primovaccination chez un malade de KEIDER Mc CARTHY et HAWORTH, plusieurs observations d'hépatite virale mortelle). Mais dans l'ensemble, il faut retenir, comme l'a bien montré GOOD, que nombre de ces malades supportent normalement rougeole, rubéole, grippe, poliomyélite et ne récidivent pas malgré les nombreux contacts ultérieurs avec des malades atteints de ces viroses à l'occasion d'autres hospitalisations. Douze enfants de GOOD ont été également vaccinés contre la variole avec succès et sans complications.

Fait capital, et quelle que soit la topographie de ces infections, l'examen clinique est toujours très pauvre et ne révèle aucun signe en dehors de ceux de l'infection en cause. Et si l'on peut parfois noter une hépatomégalie discrète, il n'y a par contre ni adénopathie, ni splé-nomégalie en dehors d'un cas rapporté par SIGUIER.

Le développement physique de l'enfant est bon mais une discrète hypotrophie staturo-pondérale peut être observée, en rapport avec ces infections itératives. En fait le diagnostic doit surtout être soupçon-né chez l'enfant devant des infections répétées essentiellement respira-toires et alors qu'on ne retrouve aucune cause locale favorisante dans la sphère O.R.L.

L'évolution spontanée est longue, variant entre 4 et 22 ans dans les cas cités par J. MARIE et P. ETIENNE, parfois émaillée de com-plexions dont certaines sont redoutables : dilatations des bronches qui du fait de leurs localisations, leur date d'apparition, paraissent bien secondaires aux pneumopathies répétées ; pyocéphalies compliquant

des méningites récidivantes, arthrites purulentes, diarrhées microbiennes chez le nourrisson.

Au point de vue thérapeutique ces infections répondent bien aux antibiotiques qui, par contre, se révèlent inefficaces si administrés à titre prophylactique, et sont remarquablement influencées par l'injection de gammaglobulines, injections qui doivent être périodiques et rapprochées, les échecs relevant d'un traitement insuffisant ou trop tardif.

Malgré ces traitements, il s'agit d'une affection extrêmement sérieuse qui pour LEVY entraîne 12 % environ de mortalité.

III - CARACTERES BIOLOGIQUES

Devant de telles manifestations cliniques, l'étude biologique est fondamentale en particulier l'électrophorèse sur papier qui fait le diagnostic en révélant le stigmate décisif : l'absence de gammaglobulines. L'ultra-centrifugation fournit les mêmes résultats : il n'existe pas de gradient correspondant à la fraction 7 S où se trouvent les gammaglobulines. En fait cette définition ne peut être considérée comme absolue. La mise en pratique des méthodes immunochimiques et immunoélectrophorétiques (GRABAR) plus sensibles et spécifiques, a en effet montré, d'une part que le taux des gammaglobulines n'est jamais nul (de l'ordre de 25 à 100 mg % au lieu de 800 à 1200 mg % chez le sujet normal), d'autre part que cette "hypogammaglobulinémie" s'accompagne d'un abaissement important des beta 2 A et beta 2 M globulines. Cette anomalie protéique étendue à trois variétés de globulines est remarquable car on la retrouve dans toutes les formes de la maladie. Signalons également l'intérêt de la réaction de COOMBS ; elle permet toujours de déceler des quantités infimes de gammaglobulines même dans les cas où les précédents examens se sont révélés négatifs. Il apparaît ainsi que l'agammaglobulinémie pure, totale, ne se voit pratiquement jamais et qu'il s'agit le plus souvent de grande hypogammaglobulinémie. Aussi avec JANEWAY la plupart des auteurs pensent que l'on est en droit d'affirmer le diagnostic pour des taux inférieurs à 150 mg %.

Autre fait important révélé par l'électro et l'immunoélectrophorèse, les fractions albumine et alpha globulines sont toujours dans les limites de la normale. Néanmoins, si l'analyse est pratiquée en période d'infection aiguë ou chronique, on peut noter une très discrète chute des albumines et une élévation modérée des alpha 1 et alpha 2 globulines ; mais il s'agit là d'une réaction banale, reflet de tout processus infectieux. D'ailleurs, lors des poussées d'invasion bactérienne, les réactions non spécifiques habituelles de l'inflammation aiguë se produisent normalement : formation de C. Réactive Protéine, élévation des mucoprotéines. Seule la vitesse de sédimentation reste très basse ou s'accélère modérément, fait surprenant chez des malades presque constamment infectés.

Par ailleurs, et confirmant la pauvreté des données cliniques, les examens urinaires sont normaux ; l'urémie, la glycémie, les phosphatases sont à des taux normaux ; le B.W. est négatif. Les examens hématologiques ne montrent pas de modifications bien caractéristiques : leucopénie, leucocytose normale ou même hyperleucocytose. La neutropénie paraît assez fréquente. Par contre les anomalies plasmocytaires sont constantes et à la ponction sternale les plasmocytes sont pratiquement inexistantes alors que chez les sujets normaux ils représentent en moyenne 1 à 5 % des éléments médullaires. Les tests de l'hémostase sont le plus souvent normaux ; un malade de CORBEEEL présentait cependant un syndrome hémorragique, quatre autres une fibrinolyse anormalement élevée.

Sur le même plan que l'électrophorèse, de par son importance, nous devons placer l'étude immunologique qui va révéler un autre caractère majeur de l'affection : l'absence d'anticorps circulants confirmant chez ces malades l'impossibilité de s'immuniser, fait déjà soupçonné cliniquement devant ce tableau stéréotypé d'infections à répétition.

Ces sujets n'ont pas d'isohémmagglutinines naturelles et c'est ainsi qu'on a pu leur transfuser du sang incompatible*.

* Il est entendu que ce caractère est sans valeur pour les sujets du groupe AB qui, normalement, n'ont pas d'isohémmagglutinines anti A et anti B.

Ils sont incapables de former des anticorps aux stimulations antigéniques naturelles (infections) ou artificielles (vaccinations).

On ne trouve chez eux ni anticorps antipneumococciques ni antistreptolysines ni antihyaluronidases. Après vaccination Antidiphtérie-Tétanos la réaction de Schick reste habituellement positive et on ne retrouve pas d'antitoxines même après injection de rappel (6, 19, 31, 35); des constatations identiques sont effectuées après vaccination contre la coqueluche. L'administration à un malade pendant 7 mois d'un vaccin antipneumococcique préparé avec six types différents de pneumocoque n'a pas provoqué l'apparition d'anticorps (6). De même la vaccination T.A.B. ne provoque pas la formation d'anticorps (6) et ce fait rend difficile à expliquer la relative immunité aux germes Gram négatif. Ici doivent être pris, sans doute, en considération les autres éléments du sérum. Chez ces malades, le Complément est normal. La Properdine qui est une bêta 1 globuline et qui a sans doute une action importante dans la lutte contre les infections à germes Gram négatif est également à un taux normal, parfois même augmenté.

Par ailleurs le dosage d'anticorps après infection virale caractérisée et les expériences de vaccination avec virus ont toujours montré l'absence de formation d'anticorps circulants et cette constatation semble paradoxale quand on sait, avec cependant les réserves qui s'imposent, le peu de sensibilité de ces sujets aux infections à virus. Ces faits laissent à penser que dans les maladies à virus, c'est à dire à germes où la multiplication est possible seulement dans les tissus, prédominent les mécanismes de défense tissulaire (35).

Sur le plan immunologique on a étudié également le problème des greffes. L'on sait que le rejet des homogreffes est lié en partie aux anticorps circulants : ceci semble être démontré par le fait que les greffes de peau normale prennent chez les agammaglobuliniques alors que leur peau est habituellement rejetée par les sujets sains (6, 31, 35).

Enfin, les études sur l'allergie de type retardée faites en particulier avec la tuberculine expliquent probablement que ces malades ne

sont pas très sensibles à la tuberculose. C'est ainsi que de nombreuses outi-réactions ont spontanément viré et que l'on peut obtenir chez ces malades le virage avec le B.C.G. (22, 27, 33), ce fait étant cependant contesté par certains auteurs.

Un malade de GOOD a fait une infection à candida albicans qui a bien répondu à la mycostatine mais a laissé une allergie cutanée de type retardée aux extraits de candida. L'injection intradermique d'anatoxine diphtérique provoque également chez ces malades l'apparition d'une sensibilité cutanée de type retardée (22) et l'on pense que chez ces sujets ce sont les cellules et non le sérum qui sont responsables de cette sensibilité. Nous voyons, là encore, apparaître une dissociation entre la capacité de produire des anticorps circulants et de développer une allergie cutanée. L'apparition d'une réaction sérique chez un malade de J. MARIE (22) une réaction à la pénicilline (11, 22) et un eczéma chez un malade d'ISRAEL (22) sont des exemples de ce phénomène. Peut-on en fournir une explication ? On sait maintenant que les anticorps allergiques, les réagines, ont une migration électrophorétique en bêtaglobulines. Peut-être sont-ils donc normalement produits, ce qui expliquerait la persistance chez ces sujets de phénomènes anaphylactiques.

Tels sont les aspects de l'agammaglobulinémie congénitale.

IV - L'AGAMMAGLOBULINEMIE ACQUISE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE

Elle représente le second aspect caractéristique de la maladie. Cliniquement et biologiquement très voisine du syndrome de BRUTON nous n'insisterons que sur les caractères qui l'en distinguent.

Les données étiologiques nous fournissent les arguments différentiels majeurs. Ici l'affection frappe surtout l'adulte jeune vers la trentaine. Cependant sur 25 cas de ce type recueillis dans la littérature MANTERO signale que le début des manifestations cliniques s'échelonne entre 4 et 53 ans.

Mais il existe toujours, fait remarquable, un temps de latence et les troubles apparaissent après plusieurs années de bonne santé. Les deux sexes sont atteints, les hommes l'étant cependant deux fois plus que les femmes et si l'on retrouve parfois dans les antécédents du malade un stress : grossesse, intervention chirurgicale, l'enquête familiale est presque toujours négative.

Sur le plan clinique, on est frappé par la fréquence des dilatations bronchiques et surtout des troubles intestinaux, soit à type de diarrhée liquide chronique plus ou moins abondante évoluant par poussées fébriles, soit se présentant comme une succession de constipation et de débacle diarrhéique. Il n'y a jamais de stéatorrhée. L'association de pneumopathie et de diarrhée au long cours est pour de nombreux auteurs (DOMZ, CATTAN) évocatrice de l'affection.

L'examen découvre souvent une splénomégalie. Elle est notée dans près de 60 % des cas. Lisse, ferme, indolore, de volume variable, elle augmente parfois au cours des poussées de la maladie. Cette splénomégalie peut être isolée ou associée soit à une hépatomégalie soit, plus rarement, à un syndrome d'hypersplénisme qui vient alors modifier le tableau hématologique, associant à des degrés divers, leucopénie, thrombopénie, anémie hémolytique. Les adénomégalies sont possibles.

Sur le plan biologique, le déficit en gammaglobulines est souvent moins considérable que dans la forme congénitale où il est parfois inférieur à 25 mg %. Ici ces taux minimes sont rarement atteints et varient en général entre 100 et 150 mg %. L'étude immunologique montre, dans quelques cas, la possibilité d'apparition de certains anticorps à titre peu élevé, donc de réponse, à la suite d'une immunisation.

Signalons la fréquence de la lymphopénie.

Enfin, au point de vue anatomopathologique on a trouvé dans de nombreuses observations d'agammaglobulinémie acquise, une hyperplasie réticulaire simple touchant tous les organes lymphoïdes. Elle forme cer-

tainement le substratum de ces nombreux cas avec splénomégalie isolée ou associée à hépatomégalie et adénomégalias ; et, les 3 cas de thymome avec agammaglobulinémie acquise de GOOD sont, peut-être, à ranger dans ce groupe. L'étude histologique de ces rates hypertrophiées a montré qu'elles sont le plus souvent de formule cytologique banale, et, dans ce cas, il est logique de penser que la splénomégalie est une réaction de défense secondaire aux infections répétées.

Cette hyperplasie réticulaire peut également entraîner, nous l'avons vu, des signes d'hypersplénisme et c'est dans ces seuls cas que la plupart des auteurs préconisent la splénectomie. Si, après intervention, les signes d'hypersplénisme disparaissent, il n'y a, par contre, aucune incidence, ni sur l'agammaglobulinémie ni sur les épisodes infectieux qui semblent même parfois majorés et ont pu, dans certains cas, entraîner la mort. Il n'existe aucune explication satisfaisante à ces constatations.

Enfin, dans quelques cas, l'anomalie réticulaire dépasse l'hyperplasie simple et l'on a publié des cas rares mais incontestables d'agammaglobulinémies accompagnant des hémoréticulopathies qui posent, nous le verrons, de difficiles problèmes de classification.

Ainsi individualisées, ces deux formes d'une même affection sont réunies par un certain nombre de caractères majeurs communs qui sont : l'extraordinaire sensibilité aux infections bactériennes, l'absence ou le taux très bas des gammaglobulines sériques, l'absence d'isohémagglutinines, le défaut de production d'anticorps pour les germes pathogènes ou les stimulations virales, la bonne réponse au traitement antibiotique et l'effet favorable de l'injection des gammaglobulines.

Si l'histoire clinique, par sa longue succession d'épisodes infectieux répétés, est le plus souvent très évocatrice et fait pratiquer l'enquête étiologique et les examens biologiques qui affirmeront le diagnostic, il faut attirer l'attention sur les formes apparemment plus banales : syndrome bronchectasique, syndrome descendant sino-bronchique, entérocolite chronique avec épisodes aigus, toutes affections dont on sait la tendance aux récurrences. Devant ces tableaux il faut songer à

l'agammaglobulinémie et pratiquer systématiquement une électrophorèse qui a parfois permis de diagnostiquer cette affection.

V - PATHOGENIE

MECANISME DU TROUBLE GLOBULINIQUE

Devant cette diminution très importante des gammaglobulines existaient plusieurs possibilités d'interprétation : défaut de synthèse des gammaglobulines, augmentation de leur perte ou perturbation de leur métabolisme.

- Les études de survie des gammaglobulines marquées à l'iode 131 et injectées à des sujets agammaglobuliniques ont montré que leur demi-vie, qui est normalement de 12 à 14 jours chez l'adulte et de 20 à 30 jours chez l'enfant, n'était pas modifiée chez ces malades et qu'il s'agissait effectivement d'un défaut de fabrication des gammaglobulines et non d'une destruction accélérée dans l'organisme.

- Quel est le tissu responsable de ce vice de fabrication ? La réponse nous est fournie par un ensemble de modifications hématologiques constatées chez ces malades par tous les auteurs et récemment précisées par ROYER. Les anomalies plasmocytaires sont en effet constantes quelque soit le type d'agammaglobulinémie.

Les plasmocytes médullaires, nous l'avons vu, sont très diminués et pratiquement inexistants alors que chez les sujets normaux il en existe un nombre peu élevé mais indiscutable. Ce nombre s'élève au moment des infections et des stimulations antigéniques ce qui n'est pas le cas chez ces malades.

- L'examen histologique confirme la disparition presque complète des plasmocytes de la moëlle osseuse, des ganglions lymphatiques, de l'appendice et des tissus inflammatoires. La structure ganglionnaire elle-

même est modifiée et si cliniquement les faits peuvent paraître contradictoires (atrophie dans les formes congénitales, hypertrophie fréquente dans les formes acquises) l'histologie, en plus de l'absence des plasmocytes et de la diminution des lymphocytes, révèle, dans tous les cas, une pauvreté en follicules primaires et l'absence de follicules secondaires.

Les lésions sont identiques dans la rate, le thymus et la sous-muqueuse intestinale.

La constance de ces anomalies du système réticulo-endothélial laisse à penser que la synthèse des gammaglobulines est bien en rapport avec la plasmocytogenèse et, à un degré moindre, avec la lymphocytogenèse, et que la perturbation de cette synthèse n'est pas primitive mais secondaire à des anomalies de l'hématopoïèse "bloquant la maturation de certaines lignées à une phase précoce de leur évolution" (ROYER).

Par ailleurs se pose le problème de la parenté entre les gammaglobulines et les anticorps et du rôle exact qu'on peut leur attribuer dans les manifestations observées chez ces malades.

L'identité de leurs propriétés physico-chimiques, l'élévation parallèle de leur taux par hyperimmunisation chez le sujet sain prouvent que les anticorps plasmatiques sont bien contenus dans les gammaglobulines. Nous pourrions également citer les brillants travaux de FAGRAEUS, KEONIN et VAN DER SLIKKE qui, dans des suspensions de tissu splénique cultivé in vitro, ont montré le parallélisme entre l'apparition des anticorps et la maturation des plasmocytes, ce mécanisme étant également responsable de la formation des gammaglobulines.

D'autres arguments vont, cependant à l'encontre de ces données : la somme des anticorps circulants par les méthodes sérologiques ne correspond qu'à une partie des gammaglobulines du sérum normal ; les isohémagglutinines et les anticorps anti-typhoïdes "O" se comportent des beta globulines.

La synonymie entre les deux termes est donc inacceptable : on peut simplement dire que la plus grande partie des anticorps "surtout ceux qui ont une action anti-Gram positif" se comportent comme des gammaglobulines tout en soulignant que les autres facteurs globuliniques en contiennent une quantité non négligeable.

D'ailleurs le terme agammaglobulinémie ne se rapporte qu'à un syndrome humoral, défini électrophorétiquement par l'absence de gammaglobulines.

Tel symptôme est presque constant dans la maladie, mais il n'est pas suffisant ; dès 1952 GITLIN montrait que certains sujets, malgré une grande hypogammaglobulinémie (de l'ordre de 100 à 150 mg %) possédaient des anticorps spécifiques nombreux et variés et étaient ainsi à l'abri des infections. Il n'est pas non plus nécessaire : la possibilité de maintenir élevée la quantité des gammaglobulines n'entraîne pas forcément la capacité de produire des anticorps et nous verrons à la fin de cet exposé l'existence de cas où les malades présentent la symptomatologie typique de "l'agammaglobulinémie" alors que leur taux de gammaglobulines sériques est presque normal. Ainsi apparaît la dissociation entre la carence quantitative et la carence qualitative caractérisée par le défaut de réponse de l'organisme aux stimulations antigéniques. Tous les auteurs s'accordent à considérer les critères immunologiques comme indispensables au diagnostic de l'affection et c'est à la lumière de ces faits que BARANDUN, BUCHLER et HASSIG ont proposé pour le "syndrome agammaglobulinémie" le terme plus précis de "syndrome de carence en anticorps".

Enfin le rôle des anticorps ne suffit pas lui même à expliquer un certain nombre de données cliniques apparemment paradoxales observées chez ces malades : existence d'allergie de type retardée, bonne résistance aux viroses, et nous savons l'importance qu'il faut accorder ici au système properdinique et aux facteurs cellulaire et tissulaire dont le rôle est parfois prépondérant.

ORIGINE DU TROUBLE

Les connaissances actuelles du problème ne permettent de formuler à ce propos que des hypothèses.

En ce qui concerne le syndrome de BRUTON, son apparition précoce, l'atteinte exclusive du sexe masculin (du moins dans toutes les premières publications), l'histoire familiale et l'étude de l'arbre généalogique l'ont fait considérer comme une affection congénitale transmise comme un caractère récessif lié au sexe entraînant un dysfonctionnement du système immunologique qui empêcherait la différenciation des plasmocytes et la synthèse des gammaglobulines (JANEWAY). Cependant l'existence de telles formes signalées par CORBEEL et Kerdun chez des enfants du sexe féminin semblent infirmer en partie cette théorie.

Quoiqu'il en soit, ces déductions n'ont pas apporté de lumière dans l'interprétation des formes acquises idiopathiques. Le temps de latence parfois très important qui sépare la naissance des premières manifestations cliniques, la rareté des données anamnétiques familiales et des modifications biologiques chez les collatéraux de ces malades, n'autorisent pas à parler dans ce cas d'un trouble congénital du mécanisme présidant à la synthèse des gammaglobulines.

Parmi les nombreuses hypothèses il faut surtout rappeler comment FELTON a obtenu expérimentalement chez le rat, au moyen de doses appropriées de polysaccharides pneumococciques "une paralysie immunologique" prolongée durant des années qui se manifestait par la perte de possibilité d'immunisation contre le pneumocoque et par une susceptibilité accrue à l'infection pneumococcique. D'où l'idée que chez certains individus, par une "influence acquise" indéterminée, peut être un stress (souvent retrouvé dans l'histoire des malades) pourrait être induite une condition d'épuisement du mécanisme hautement spécialisé de formation des anticorps.

LES PARENTES DU SYNDROME

1 - Les déficits secondaires en gammaglobulines observés au cours des hypoprotéinémies, qu'elles soient nutritionnelles, ou dues à une exagération des pertes protidiques : néphroses, eczéma, brûlures, hémorragies, ou entrant dans le tableau de l'hypoprotéinémie idiopathique de l'enfant.

Ils doivent être rappelés brièvement à seule fin de bien les distinguer de l'"agammaglobulinémie vraie".

Ici, l'insuffisance en gammaglobulines n'est que l'une des manifestations très accessoires d'un trouble intéressant l'ensemble des protéines. Le tableau clinique dominé par les oedèmes ne prête pas à équivoque. L'augmentation de la sensibilité aux infections y est en général plus discrète et n'a jamais en tous cas l'intensité et la netteté qui en font le caractère clinique fondamental du "syndrome agammaglobulinémie".

2 - L'agammaglobulinémie physiologique transitoire du nourrisson.

Elle est par contre très proche du syndrome de BRUTON : l'enfant naît normalement avec des ganglions immatures et ses gammaglobulines au taux d'environ 970 mg %, viennent du sang maternel. Les anticorps maternels venus au travers du placenta vont peu à peu disparaître, atteignant un taux minimum aux environs du 2ème ou 3ème mois, puis remonter, remplacés par des anticorps naturels à la faveur de la maturation des tissus lymphoïdes et plasmocytaires. Cette maturation peut être, dans certains cas retardée, et pose alors un difficile problème de diagnostic avec les authentiques agammaglobulinémies congénitales.

3 - Le syndrome décrit par GLEDON et SCHEIDEGGER en 1957 et dont de nombreuses observations furent publiées par la suite .

Il est très particulier ; si les manifestations cliniques y sont identiques à celles de l'agammaglobulinémie (infections respiratoires et

digestives à répétition) bien que souvent moins sévères, la carence en anticorps, par contre, n'est pas massive ; le déficit est localisé aux beta 2 A et beta 2 M globulines qui sont fortement diminuées alors que le taux des gammaglobulines est voisin de la normale. Une variante de cette forme, caractérisée par une discrète diminution des beta 2 A, beta 2 M globulines et des gammaglobulines est rapportée par de nombreux auteurs (CATTAN, VESIN) . Ces deux syndromes peuvent logiquement être rapprochés de l'"agammaglobulinémie" classique dans le cadre des "syndromes de carence en anticorps". Il est d'ailleurs vraisemblable que le perfectionnement des techniques de laboratoire permettra un jour de démembrer le groupe encore complexe des globulines, d'analyser plus finement la synthèse des anticorps et d'individualiser d'autres aspects biologiques de la maladie.

4 - Les agammaglobulinémies de l'adulte accompagnant une hémopathie maligne (Myélome, Hodgkin, réticulosarcome, leucose myéloïde) ou bénigne (BESNIER-BOECK-SCHAUMANN) .

Elles méritent de prendre place dans ce chapitre. En effet, s'il est admis que l'agammaglobulinémie acquise de l'adulte est une affection primitive idiopathique, on ignore encore à propos de ces cas rares mais indiscutables associés à une hémopathie, si les modifications du système réticulo-endothélial sont secondaires au déficit globulinique ou si c'est une réticulopathie primitive qui a entraîné secondairement une agammaglobulinémie (CERF, CATTAN, COHEN-SOLAL, ROYER).

5 - L'alymphocytose de GLANZMANN et RINIKER

Elle est plus intéressante encore ; cette affection familiale frappant les deux sexes, en général avant six mois, très grave, est caractérisée par des infections multiples, répétées, prolongées avec souvent moniliase généralisée. Elle est résistante aux antibiotiques et aux gammaglobulines et s'accompagne d'une aplasie totale du tissu lymphoïde splénoganglionnaire, l'examen hématologique révélant une lymphocytopénie et une disparition complète des cellules lymphoïdes et des plasmocytes des ganglions, de la rate, des intestins, du thymus, et des amygdales.

— — — — —
Cette affection paraissait très bien individualisée jusqu'en 1958 où les examens immunoélectrophorétiques y mirent en évidence une baisse très importante des gammaglobulines et des beta 2 A, 2 M globulines.

— — — — —
Nous avons vu par ailleurs que les sujets agammaglobuliniques présentent le plus souvent une excellente immunité pour les viroses ; mais nous savons aussi qu'il est des exceptions à cette règle : cas avec vaccine gangréneuse, varicelles à répétitions, oreillons à répétitions (voir princeps de BRUTON). Or, récemment ROYER a insisté sur le fait que tous ces cas qui, fait curieux, touchent les deux sexes, sont à une exception près, accompagnés de lymphopénie profonde. Aussi l'auteur est tenté de les rapprocher de cette "alymphocytose agammaglobulinémique" soulevant de nombreux problèmes concernant la nosologie et la délimitation précise du cadre de l'agammaglobulinémie.

DEUXIEME PARTIE

LES RHUMATISMES DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE

I - Nous ouvrirons ce chapitre en exposant l'observation de notre malade dont les manifestations articulaires nous semblent très caractéristiques des rhumatismes de l'agammaglobulinémie.

OBSERVATION

Monsieur DAU..., âgé de 30 ans, est hospitalisé, en novembre 1960 pour infections respiratoires récidivantes, ayant conduit à la découverte d'une agammaglobulinémie et s'accompagnant d'un rhumatisme inflammatoire.

- Le premier épisode respiratoire se situe en 1955 et consiste en un syndrome pneumonique de la base gauche, qui guérit rapidement sous pénicilline. Dans les années qui suivent des poussées de rhinite purulente se succèdent presque sans interruption. En 1957, le malade est traité pour ethmoïdite. Il existe déjà une expectoration purulente abondante, cependant les bronches apparaissent intactes à l'endoscopie. En 1958 et 1959, une sinusite est soignée, à l'hôpital Pasteur, par ponctions et antibiothérapie générale.
- L'Agammaglobulinémie est alors découverte. En mai et juin 1959, on pratique une série d'injections intramusculaires de gammaglobulines (20 cc par semaine) qui entraîne une certaine amélioration. Mais dès le mois de septembre, l'infection rhinopharyngée reprend son cours.

Les premières manifestations articulaires apparaissent en Septembre 1959. Le poignet et le genou droits sont initialement frappés, puis la

cheville et le genou gauches, enfin, au niveau des doigts, les interphalangiennes. Un mois plus tard, une corticothérapie à forte dose est instituée, entraînant une amélioration nette, mais incomplète ; toute tentative de sevrage thérapeutique est suivie par une accentuation des manifestations articulaires, qui deviennent alors franchement invalidantes.

Lorsque nous voyons le malade pour la première fois, il prend quotidiennement 20 à 25 mg de méthyldeltahydrocortisone et 2 à 3 grammes d'aspirine. Cependant, les signes articulaires demeurent évidents. Le poignet droit est douloureux, tuméfié, d'aspect inflammatoire et ses mouvements sont limités. Le genou droit et la cheville gauche présentent des modifications analogues. Les métacarpo-phalangiennes gauches sont douloureuses à la mobilisation. Aucune des jointures atteintes ne présente la moindre anomalie radiologique.

En dehors d'une expectoration purulente persistante, des signes d'infection des voies aériennes supérieures et d'une discrète altération de l'état général, aucun signe clinique notable n'est susceptible d'être mentionné ; le reste de l'examen clinique est normal.

Les examens complémentaires, pratiqués par l'un de nous au Centre National de la Transfusion Sanguine, vont, tout d'abord confirmer l'agammaglobulinémie. Celle-ci est parfaitement caractéristique.

L'électrophorèse sur papier (fig. 1) montre une absence complète de gammaglobulines.

L'analyse immuno-électrophorétique a été pratiquée par la microtechnique de SCHEIDEGGER (41), à l'aide d'un sérum anti-sérum humain total (Institut Pasteur, Lot 13-411) et d'un sérum de cheval très riche en anticorps anti-immunoglobines (12-99). Ces deux sérums ont été utilisés purs ou épuisés par les gammaglobulines. L'analyse immunoélectrophorétique ne décèle aucune ligne de précipitation correspondant aux gammaglobulines, à la beta 2 A et à la beta 2 M globuline (fig. 2).

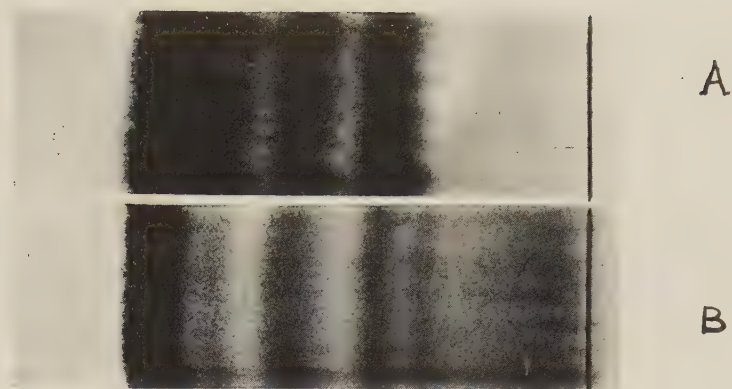


Figure 1 -

Electrophorèse sur papier. Tampon véronal/véronal sodé pH 8,6. Coloration à l'amidoschwartz 10 B.

A : sérum humain normal

B : sérum du malade.

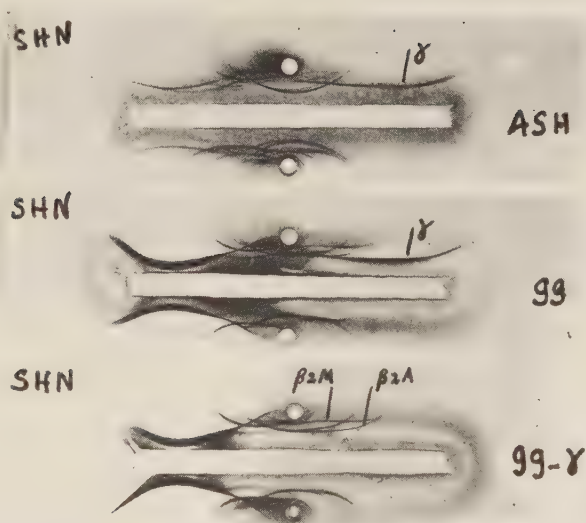


Figure 2 -

Analyses immuno-électrophorétiques comparées, en haut, d'un sérum normal; en bas, du sérum du malade.

Noter, dans le sérum du malade, l'absence des trois immunoglobulines γ , β -2 A et β -2 M.

Préparation supérieure effectuée à l'aide d'un anti-sérum humain total.

Préparation médiane effectuée à l'aide d'un sérum très riche en anticorps-anti-immunoglobuline (99).

Préparation inférieure effectuée à l'aide du même sérum préalablement épuisé par les gamma globulines (99 γ), objectivant plus nettement l'absence, dans le sérum du malade, de la β -2 A et de la β -2 M.

Par ailleurs, nous avons effectué l'évaluation immunologique du taux des gammaglobulines par inhibition d'un sérum antiglobulines humaines (AUDRAN, MOULLEC, FINE et MATTE (1)). Un sérum normal (dont le taux des gammaglobulines est environ de 1 gr. pour 100 ml de sérum) inhibe l'antiglobuline humaine (A.G.H.) à la dilution de 1/640. Le sérum de notre malade présentait un taux d'inhibition de 1/10, ce qui correspond à une teneur en gammaglobulines 50 fois inférieure à la normale, soit approximativement 20 milligrammes pour cent ml.

Du point de vue hématologique, le malade appartient au groupe A Rh +. La formule sanguine est sensiblement normale, avec cependant une discrète polynucléose (7.700 G.B., 81 % de polynucléaires neutrophiles). Il n'existe pas de troubles de la crase sanguine.

Le bilan biologique de la polyarthrite est négatif. La vitesse de sédimentation est basse (5/12 avant l'institution de la corticothérapie; 1/2 lorsque nous voyons pour la première fois le malade, sous traitement et en dehors de toute poussée infectieuse; 13-26 au cours d'une infection bronchitique fébrile; 4 - 10 un peu plus tard).

La recherche de la C. réactive protéine est négative. Le test de Waaler Rose et le test au latex sont négatifs à plusieurs reprises.

EVOLUTION

Depuis que nous suivons ce malade, nous nous sommes efforcés de réduire la corticothérapie. Grâce à l'administration de chloroquine, à raison de 40 cg par jour, nous avons pu ramener la dose quotidienne de méthyl-delta-hydrocortisone de 20 à 8 mg, tout en obtenant une amélioration notable des signes articulaires et en évitant l'apparition de nouvelles localisations. Il n'a malheureusement pas été possible de renoncer aux corticoïdes comme nous l'aurions souhaité devant la reprise de l'infection respiratoire.

En effet, malgré l'usage presque constant des antibiotiques nous avons assisté à un nouvel épisode de sinusite, puis à la réapparition

des infections bronchiques récidivantes. A cette occasion, un examen lipiodolé est pratiqué dans le service du Docteur LESOBRE, mettant en évidence une dilatation cylindrique modérée de la bronche lobaire inférieure gauche. Au cours de cette évolution apparaît, fin avril 1961, une kératite ponctuée bilatérale, avec folliculose conjonctivale modérée. Cette kératite superficielle, fluorescéine-positive, avec conservation de la sensibilité cornéenne, ne s'accompagne d'aucun signe d'irritation tarsienne ou ciliaire, ni de sclérite ou d'atteinte choroïdienne. La sécrétion lacrymale est normale. Un prélèvement des sécrétions conjonctivales ne met en évidence aucun germe, en dehors d'un staphylocoque non pathogène, mais le raclage de la conjonctive tarsienne montre la présence de très nombreuses cellules éosinophiles et de granulations éosinophiles libres, extra-cellulaires.

L'évolution s'est soudainement précipitée et le malade est décédé brusquement au cours d'une nouvelle infection intercurrente.

Cette observation est un exemple typique de rhumatisme inflammatoire au cours de l'agammaglobulinémie.

Les caractères étiologiques sont ceux de la forme idiopathique acquise de l'adulte, individualisée par CATTAN (7, 10) et que nous avons étudiée dans la première partie de cet exposé.

Les accidents infectieux à rechutes, révélateurs de l'agammaglobulinémie sont également caractéristiques et nous n'y reviendrons pas.

Signalons cependant chez notre malade l'absence de troubles digestifs, de splénomégalie et d'adénopathie et notons que les bronchopneumopathies récidivantes qu'il a présentées ont abouti à la constitution d'ectasies bronchiques, éventualité dont la fréquence a été signalée par ISRAËL-ASSELAIN (22).

Les signes biologiques fournis par l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sont eux aussi typiques. Quant à l'issue fatale elle nous rappelle le pronostic encore très sévère de cette affection en dépit des théra-

peutiques antibiotique et gammaglobulinique.

C'est l'existence de manifestations articulaires qui individualise notre observation. Apparues quatre ans après les premiers accidents infectieux respiratoires, elles affectent d'emblée le tableau d'une polyarthrite chronique inflammatoire frappant le poignet et le genou droits, puis la cheville gauche et s'accompagnant de polyarthralgies, en particulier au niveau des doigts. Ce rhumatisme inflammatoire ne s'accompagne après 18 mois d'évolution d'aucune altération radiologique.

L'absence de C. réactive Protéine et le caractère anormalement bas de la vitesse de sédimentation ont été vérifiés à plusieurs reprises. De même la réaction de Waaler Rose et le test au latex sont négatifs à de nombreux examens.

L'évolution s'est effectuée de façon chronique et non résolutive, sans aboutir, toutefois, à la constitution d'enraidissements importants ou de déformations appréciables, peut-être en raison de la précocité de la corticothérapie. Celle-ci a d'abord comporté une posologie élevée, incapable cependant d'amener une cédation complète.

L'adjonction de la chloroquine nous a permis d'obtenir une amélioration importante des manifestations articulaires tout en réduisant notablement la dose journalière de corticoïdes. Mais tant que nous avons pu suivre le malade, il nous a été impossible d'interrompre, comme nous l'aurions souhaité, cette thérapeutique.

Les manifestations oculaires consistent en une kératite ponctuée, sans doute d'origine allergique, comme tend à le montrer la présence de nombreuses cellules éosinophiles. Il ne s'agit certainement pas d'une lésion infectieuse, à mettre sur le compte de l'agammaglobulinémie. Les caractères ne sont pas non plus ceux des complications oculaires de la polyarthrite; ils diffèrent également des accidents directement en rapport avec l'emploi des antimalariques.

II - LES DONNEES DE LA LITTERATURE

Elles nous révèlent que les manifestations rhumatismales au cours de l'agammaglobulinémie sont relativement fréquentes.

Parmi 120 observations d'agammaglobulinémie que nous avons relevées dans la littérature, 29 font état de déterminations rhumatismales. Celles-ci se rencontrent en réalité, dans environ un quart des cas, si l'on tient compte des polyarthrites survenues dans un tableau plus complexe de sclérodermie (2, 39, 45) ou de dermato-myosite (15, 20, 45). Cette estimation globale correspond à celle de Mc EWEN (30). D'autres auteurs signalent des pourcentages plus élevés : JANEWAY (23) note l'existence d'un rhumatisme dans 5 de ses 12 observations d'agammaglobulinémie soit dans 41 pour cent des cas ; GOOD et ROTSTEIN, en 1960 rapportent 27 agammaglobulinémies dont 9 (soit 33 pour cent) avec manifestations articulaires (18)*. Nous pouvons actuellement rassembler ces publications dans un tableau très éloquent.

AUTEURS	Nbre de cas d'Agamma- globulinémie	Nbre de cas de Rhumatisme	Nbre de cas de connectivité
DIVERS	81	15	
JANEWAY, GITLIN, etc	12	5 soit 41 %	
GOOD et ROTSTEIN (1960)	27	9 soit 33 %	
↓ (1961)	41	idem + non précisé soit 1/3	
		TOTAL : 29	

* En 1961 ces auteurs disposent de 41 cas d'agammaglobulinémie dont un tiers s'accompagne de rhumatisme, de sclérodermie ou de dermatomyosite (39).

Ces chiffres traduisent bien l'importance des complications rhumatismales au cours de l'agammaglobulinémie. Nuls doutes que des publications et des recherches ultérieures confirmeront et préciseront ces données.

L'analyse de ces 29 cas de la littérature et des travaux qui s'y rattachent et l'étude de notre observation isolée mais typique nous permettent déjà de préciser les particularités propres aux rhumatismes inflammatoires de l'agammaglobulinémie et d'envisager les problèmes posés par cette curieuse affection.

III - ETIOLOGIE

- Toutes les variétés d'agammaglobulinémie peuvent s'accompagner de déterminations articulaires.

- Il peut s'agir, comme chez notre malade, de formes acquises de l'adulte (GRANT et WALLACE (19), 1 cas ; LANG (26), 1 cas ; COLLINS et DUDLEY (11), 1 cas ; PRASAD et KOZA (34), 1 cas ; ROSECAN (38), 1 cas ; GOOD et ROTSTEIN (17, 18, 46), 3 cas).

- L'homme est aussi fréquemment touché que la femme. L'âge auquel débute le rhumatisme s'échelonne entre 20 et 54 ans.

- Un plus grand nombre d'observations concerne des formes congénitales (BRUTON (3), 1 cas ; BRUTON, GITLIN et JANEWAY (4), 3 cas ; HAYLES (21) 2 cas ; FISHER (14), 1 cas ; VON KULNEFF (24), 1 cas ; GOOD et ROTSTEIN (17, 18, 46), 6 cas contre 3 agammaglobulinémies acquises avec rhumatisme ; ROBERTSON (36), 1 cas ; SMITHE (42), 1 cas ; JANEWAY (23), 5 cas).

- Seuls les garçons sont ici atteints : l'agammaglobulinémie congénitale nous l'avons vu, frappe presque exclusivement le sexe masculin et les rares publications qui concernent les enfants du sexe féminin ne font pas mention de déterminations rhumatismales. Le début des troubles articulaires se situe entre 5 et 10 ans.

RHUMATISMES DE L'AGAMMA GLOBULINEMIE		
AUTEURS	FORMES ACQUISES	FORMES CONGENITALES
DIVERS	5	10
JANEWAY, GITLIN, etc	0	5
GOOD et ROTSTEIN	3	6

IV - ASPECTS CLINIQUES

- Les manifestations articulaires se présentent schématiquement sous deux aspects principaux :

1 - Les arthrites septiques :

Elles méritent une place à part, car elles représentent un des aspects cliniques assez fréquent de l'agammaglobulinémie. L'appareil ostéo-articulaire est en effet l'un des sièges d'élection des infections bactériennes répétées présentées par ces malades et les arthrites septiques (comme d'ailleurs les déterminations osseuses telle l'ostéomyélite) sont directement liées à l'absence de réponse immunologique aux agressions microbiennes ; elles peuvent toucher toutes les grosses articulations (hanche, genou, épaule, poignet) et surviennent le plus souvent à l'occasion d'un épisode septicémique (24, 36). Leur fréquence, leur gravité, doivent en pratique faire proscrire chez ces malades toute corticothérapie intra-articulaire.

2 - Les arthrites inflammatoires aseptiques

Elles sont plus intéressantes à envisager ; ce sont elles qui ont fait l'objet de notre étude. Elles se présentent sous des aspects variables :

- Le plus souvent (12 observations), il s'agit de mono-arthrites (BRUTON (3), 1 cas ; BRUTON, GITLIN et JANEWAY (4), 3 cas ; LANG (26), 1 cas ; COLLINS (11), 1 cas ; VON KULNEFF (24), 1 cas ; FISHER (14), 1 cas ; JANEWAY (23), 4 cas).

- Toutes les grosses articulations peuvent être atteintes : coude, hanche, genou, où l'aspect est celui d'une hydarthrose inflammatoire. L'évolution, résolutive, mais récidivante, est très particulière. Après un début bruyant, l'arthrite cède, au bout de quelques jours ou de quelques semaines, le plus souvent spontanément, parfois semblait-il, sous l'influence des antibiotiques (3).

- Les récidives sont constantes et répétées, s'effectuant à intervalles variables et après des phases de rémission complète. En général, la même articulation est atteinte à chaque rechute, parfois la localisation varie avec les poussées (3, 14).

- Plus rarement (4 observations), le tableau est celui d'une oligo-arthrite inflammatoire (HAYLES (21), 2 cas ; JANEWAY (23), 1 cas ; ROSECAN (38), 1 cas). Un petit nombre de grosses articulations se trouve, ici, frappé soit d'emblée (21) soit après une période d'hydarthrose à répétition (14). ROSECAN signale chez son malade l'apparition sur la face dorsale des deux poignets, d'une tenosynovite non douloureuse ayant persisté pendant plusieurs mois.

- Ici, encore, l'évolution s'effectue, généralement, par poussées successives vers une guérison, le plus souvent spontanée, parfois influencée, en apparence, par les antibiotiques.

- Ailleurs se trouve réalisé le tableau classique de la polyarthrite chronique évolutive.

- Nous trouvons ici, en plus de notre observation, 9 cas de GOOD et ROTSTEIN*, 3 adultes et 6 enfants, (17, 18) et quatre autres cas

* En réalité, les données cliniques relatives aux observations de GOOD et ROTSTEIN (18) sont exposées brièvement sans indication précise du

us à GRANT et WALLACE (19), à ROBERTSON (36), à SMYTHE (42) et à PRASAD et KOZA (34).

Il peut s'agir de formes atténuées, avec douleurs et discret gonflement inflammatoire des petites articulations des doigts (19). Ce peuvent être aussi, comme dans notre observation, des polyarthrites plus sévères, évoluant, d'un seul tenant, sans rémission, avec tendance aux déformations et à l'ankylose (18). En outre trois malades de GOOD et ROTSTEIN (18), un enfant et deux adultes présentent des nodules rhumatismaux typiques, multiples siégeant au niveau des coudes et le long du bord postérieur du cubitus. On ne retrouve pas cependant le caractère symétrique des atteintes articulaires de la polyarthrite chronique évolutive habituelle ni les lésions de la peau et des parties molles si souvent observées dans cette affection.

L'évolution de ces formes polyarticulaires peut être favorablement influencée, comme chez notre malade, par les thérapeutiques anti-inflammatoires administrées par voie générale (36).

La neuvième observation de GOOD et ROTSTEIN (18) mérite une place à part : il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire infantile, ayant entraîné la mort dans un tableau d'azotémie à la suite d'une infection intercurrente, avec, à l'examen anatomique, des lésions rénales et surtout des altérations vasculaires diffuses rappelant celles du lupus érythémateux disséminé.

RHUMATISMES DE L'AGAMMA GLOBULINEMIE			
AUTEURS	Mono-arthrites	Oligo-arthrites	Polyarthrites
DIVERS	6	3	4
JANEWAY, GITLIN, etc	4	1	0
GOOD et ROTSTEIN	0	(3) ? ←	6 "certaines" (3) "probables"
Total (sur 27 cas)	10	4 ou 7	10 ou 13
	Réserves sur évolution possible		

nombre des articulations atteintes ; nous verrons plus loin que 3 de ces cas, concernant des enfants, appartiennent, pour ces auteurs, au groupe des formes "probables" ; il est donc possible qu'ils aient revêtu l'aspect d'une oligo-arthrite.

Toujours sur le plan clinique, signalons qu'il n'est pas exclu de voir chez un même malade se succéder ou s'alterner ces rhumatismes inflammatoires et les déterminations ostéo-articulaires typiques de l'agammaglobulinémie (arthrites suppurées, ostéomyélite) ; plusieurs observations mentionnent d'ailleurs ce fait (21, 24).

L'étude radiologique des articulations cliniquement atteintes est le plus souvent pauvre de renseignements. Les formes mono ou oligo-articulaires sont habituellement sans traduction radiologique.

En revanche, des anomalies radiologiques discrètes ont été signalées dans les formes à type de polyarthrite chronique. GOOD et ROTSTEIN notent dans trois de leurs observations la présence d'une ostéoporose juxta-articulaire avec géodes et léger pincement de l'interligne (18) ; dans un autre cas existait une lésion érosive (39). ROBERTSON (36) signale une déminéralisation osseuse juxta-articulaire chez un malade atteint d'une polyarthrite juvénile.

V - BIOLOGIE

Nous n'insisterons pas sur les caractères immuno-électrophorétiques de l'affection. Dans toutes les observations, il existe une extrême pauvreté en gammaglobulines cependant que l'anomalie s'étend aux fractions Beta 2 A et Beta 2 M globulines. Les méthodes immunochimiques ont confirmé cette notion.

Dans l'immense majorité des cas, les stigmates biologiques de l'inflammation font défaut. La C. réactive Protéine est absente. La vitesse de sédimentation est normale sinon basse. Cependant deux malades de GOOD et ROTSTEIN (18) atteints d'une polyarthrite typique, présentaient une élévation notable de la vitesse de sédimentation;

Les réactions d'agglutination classiques de la polyarthrite sont constamment négatives. VAUGHAN et GOOD (46) ont confirmé ce fait par

une étude minutieuse et approfondie portant sur 12 malades atteints d'agammaglobulinémie, dont cinq présentaient des manifestations articulaires. Un résultat, légèrement positif, ne fut observé que dans deux cas, en utilisant la réaction de précipitation avec la fraction II de COHN chauffée ; encore s'agissait-il d'une réponse très faible, rapportée par les auteurs à un simple artefact. Le sérum de ces malades ne donne pas lieu à la réaction d'inhibition de Ziff ce qui démontre l'absence de facteur rhumatoïde en quantité même minime (18, 46).

VI - PROBLEMES NOSOLOGIQUES ET PATHOGENIQUES

Les problèmes posés par ces manifestations articulaires ont un intérêt théorique évident.

Est-il possible, tout d'abord, de les considérer comme d'authentiques arthrites rhumatoïdes ?

Les premiers observateurs (GOOD, ROTSTEIN et MAZITELLO (17)) hésitaient à répondre par l'affirmative à cette question. Il est certain que bien des observations se présentent comme des rhumatismes oligo ou mono-articulaires, correspondant, d'après les critères de l'American Rheumatoid Association, à des polyarthrites "possibles" ou "probables". Leur assimilation à la polyarthrite chronique évolutive est, comme toujours en pareil cas, bien délicate. En outre, leur évolution par poussées complètement résolutive est très particulière. L'absence de signes radiologiques a été soulignée par la plupart des auteurs. Enfin, en dehors de la négativité des réactions d'agglutination, il convient de retenir du point de vue biologique, le caractère normal de la vitesse de sédimentation et l'absence de C. réactive Protéine. Il existe pourtant, nous l'avons vu, quelques cas de rhumatisme polyarticulaire à évolution chronique et enraidissante, pouvant s'accompagner d'altérations radiologiques et même d'accélération de la vitesse de sédimentation. Cinq des neuf cas de GOOD et de ROTSTEIN (18) appartiennent au groupe des polyarthrites "certaines". Notre observation correspond selon la même classification, à un cas "probable" ; nous pensons pour notre part, qu'il est difficile

de ne pas y voir une polyarthrite authentique, bien que fruste.

Jusqu'à ces dernières années les documents histologiques n'apportaient aucun argument à l'appui de cette discussion. Il ne s'agissait que de rares biopsies synoviales, objectivant des lésions de synovite inflammatoire non spécifiques (14, 22). Mais, récemment GOOD et ROTSTEIN (18) ont pu examiner les nodules sous cutanés apparus chez 3 malades : l'aspect histologique était typiquement celui d'un nodule rhumatismal jeune.

Il apparaît ainsi que les signes différentiels entre les rhumatismes de l'agammaglobulinémie et la polyarthrite chronique évolutive ne sont ni constants, ni formels, cependant que de nouveaux arguments, comme les constatations histologiques de GOOD et de ROTSTEIN (18) viennent s'inscrire en faveur d'une conception uniciste. Il est permis actuellement de penser avec VAUGHAN, GOOD et ROTSTEIN (18, 39, 46) et avec Mc EWEN (29) que les manifestations poly-articulaires de l'agammaglobulinémie entrent dans le cadre de la polyarthrite chronique évolutive. Des observations ultérieures, ainsi qu'une plus longue surveillance des malades, permettront sans doute de trancher, quant à la nature rhumatoïde des formes mono ou oligo-articulaires.

Un deuxième problème est posé par l'interprétation de ces données sur le plan immunologique.

En effet le facteur rhumatoïde est absent du sérum de ces malades ; il n'y a là rien d'étonnant puisqu'il s'agit d'une 19 S gamma-globuline.

Ces constatations faites selon l'expression de GOOD (17), dans une maladie proprement expérimentale, tendent à faire apparaître le facteur rhumatoïde comme un simple témoin immunologique, fréquent certes, mais non nécessaire, de la polyarthrite chronique évolutive. Dans ces conditions, il n'est guère soutenable d'envisager cette maladie comme l'expression d'un simple conflit antigène - anticorps. Et s'il est vrai

que la simple confrontation clinico-biologique (fréquence dans la polyarthrite de la précession des manifestations articulaires sur la positivité des réactions sérologiques) et les données de l'expérimentation (impossibilité de reproduire une polyarthrite rhumatoïde par injection de facteur rhumatoïde) permettent de considérer le facteur rhumatoïde comme un simple reflet de l'arthrite rhumatoïde et non comme son agent pathogénique, il est certain que les constatations faites au cours des rhumatismes de l'agammaglobulinémie renforcent très sérieusement cette conception.

Une réserve doit cependant être faite sur les capacités immunologiques de ces malades. S'ils sont dépourvus de toute possibilité immunologique humorale, en rapport avec l'élaboration d'anticorps circulants, ils sont, en revanche, capables de développer une allergie dite "de type retardé" et à substraction tissulaire. Cette capacité explique la possibilité d'observer chez ces sujets des réactions allergiques ou anaphylactiques telle que l'eczéma (22) ou des réactions cutanées médicamenteuses (11). Elle rend compte, en outre de la positivité de certains tests cutanés : tests aux moisissures ou à la tuberculine (17, 22), positivité de la cuti-réaction après B.C.G. (33).

Signalons dans le même ordre d'idée que notre malade a présenté en cours d'évolution une kératite ponctuée, avec des cellules éosinophiles dont l'origine allergique est sinon certaine, du moins possible.

La fréquence remarquable de ces rhumatismes inflammatoires, au cours de l'agammaglobulinémie, doit enfin retenir l'attention. Rejoignant la tendance actuelle de N. SVARTZ (44), ROTSTEIN et GOOG (18, 39) y voient un argument en faveur d'une origine infectieuse, et plus particulièrement virale, de la maladie rhumatoïde. Ces auteurs (12) se demandent, d'autre part, si l'agammaglobulinémie et la maladie rhumatoïde ne sont pas, toutes deux des conséquences indépendantes d'une anomalie métabolique primitive des cellules mésenchymateuses. Leur hypothèse s'appuie sur des constatations effectuées grâce à l'étude du contexte familial.*

* GOOD et ROTSTEIN ont observé dans la famille de malades atteints de rhumatisme et d'agammaglobulinémie de très nombreux sujets atteints de rhumatismes (18, 25, 37) ou dont le sérum contient du facteur rhumatoïde (25). Ces particularités semblent faire défaut en cas d'agammaglobulinémie congénitale (18)

Par une étude très approfondie effectuée récemment dans le même sens GOLDFARB et FUDENBERG (16) rejoignent la conception de GOOD et de ROTSTEIN et considèrent les agammaglobulinémies et les collagénoses comme des manifestations différentes d'une même maladie du système **.

** GOLDFARB et FUDENBERG (16) en étudiant systématiquement chez les collatéraux des agammaglobulinémiques, l'électrophorèse, le facteur rhumatoïde et les réactions allergiques par des tests cutanés, ont observé dans tous les cas des troubles globuliniques, retrouvé 30 à 40 % de facteur rhumatoïde (normalement 4%) et noté 50 % d'allergies très importantes avec infections répétées des voies respiratoires.

C O N C L U S I O N

Au terme de cette étude sur les rhumatismes de l'agammaglobulinémie on retiendra :

Sur le plan pratique :

- La fréquence des arthrites inflammatoires aseptiques au cours de l'agammaglobulinémie, estimée par Mc. EWEN à 25 % des cas.

- Les caractéristiques de ces déterminations rhumatismales ; le plus souvent mono-arthrites et oligo-arthrites à début bruyant, évoluant par poussées spontanément résolutive, sans traduction radiologique ni stigmates biologiques de l'inflammation ; Plus rarement, poly-arthrites (comme dans notre observation) frustes ou sévères et évoluant d'un seul tenant, à tendance déformante et ankylosante avec, parfois, anomalies radiologiques, vitesse de sédimentation accélérée, nodules rhumatismaux cliniquement et histologiquement caractéristiques.

- La constante négativité, dans toutes les formes des réactions d'agglutination classiques de la poly-arthrite chronique rhumatoïde.

- Les réserves qu'il faut faire quant à l'institution d'une corticothérapie en raison de la fréquence et de la gravité des complications infectieuses liées au substratum humoral.

Sur le plan théorique :

- L'intérêt spéculatif évident de ces manifestations articulaires de l'agammaglobulinémie. En effet, réserve faite des mono et oligo-arthrites dont la classification reste encore délicate (Poly-arthrites "possibles" ou "probables")

les formes poly-articulaires, par leurs caractères cliniques et histologiques, méritent d'être assimilées à la poly-arthrite chronique rhumatoïde.

L'absence en pareil cas du facteur rhumatoïde, comme de tout anticorps circulant, tend à faire apparaître celui-là comme un simple témoin de la maladie dont l'absence n'infirmes pas le diagnostic. Il devient difficile de voir dans l'arthrite rhumatoïde l'expression d'un conflit antigène-anticorps ; en revanche l'intervention d'un processus immunologique tissulaire (que ces malades peuvent élaborer) reste possible.

La fréquence remarquable de ces manifestations articulaires au cours de l'agammaglobulinémie ouvre ainsi le champ à de nombreuses hypothèses relatives à la pathogénie de la maladie rhumatoïde.

Vu, le Président de Thèse,
Professeur S. DE SEZE

Vu, le Doyen de la Faculté,
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1) AUDRAN (R.), MOUILLEC (J.), FINE (J.M.) et MATTE (C.)

Estimation sérologique des hypogammaglobulinémies,

Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. 6, 703 - 705
Septembre 1961.

- 2) BOWER (C.) cité par GOOD (I5)

- 3) BRUTON (O.C.)

Agammaglobulinemia

Pédiatrios. 9, 722 - 728, 1952.

- 4) BRUTON (O.C.), GITLIN (D.) et JANEWAY (C.H.)

Absence of serum gammaglobulin

Am. J. Dis. Child 84, 632 - 633, 1953.

- 5) CAMUS (J.P.)

Aspect actuel de la biologie de l'arthrite rhumatoïde

Revue de Médecine 775-779, Déc. 1961

- 6) CATAT (M.), PONCELET (M.)

Sur le syndrome d'agammaglobulinémie pure

Nourrissons Paris 44 (2), 67-87, 1956

7) CATTAN (R.), FRUMUSAN (P.), CERF (M) et COHEN-SOLAL (J.)

Les hypogammaglobulinémies présumées idiopathiques de l'adulte.

Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de PARIS 73, 867, 1957.

8) CATTAN (R.) et VESIN (P.)

Sur un nouvel aspect des carences immunitaires.

PRESSE MEDICALE 68, 1951-1952, Oct. 1960.

9) CERF (M.), COHEN-SOLAL (J.) et CATTAN (R.)

Les hypogammaglobulinémies de l'adulte présumées idiopathiques

Le Sang 29, 177-197, 1958

10) CERF (M.), COHEN-SOLAL (J.) et CATTAN (R.)

Les agammaglobulinémies idiopathiques de l'adulte.

PATHOLOGIE et BIOLOGIE 34, 959-961, 1958.

II) COLLINS (H.D.) et DUDLEY (N.R.)

Agammaglobulinemia and bronchiectasis. A report of two cases
in adults with autopsy findings.

New Engl. J. Med. 252, 255-259, 1955.

12) CORBEEL (L.), LABEY (E.) et GUEST (G.M)

Hypogammaglobulinémie chez les enfants.

Arch. Franç. Pédiatrie 11, 561-578, 1954.

I3) DOMZ (C.A.) et DICKINSON (D.R.)

The agammaglobulinemia : relations and implications

Am. J. of Med. (New-York) 23 (6), 917-927, 1957.

I4) FISHER (C.C.)

Variations in serum gammaglobulin

Post Graduate Med. 17, 406-410, 1955

I5) GITLIN (D.), JANEWAY (C.A.), APT (L.) et GRAIG (J.L.), 1959

cités par GOOD et ROTSTEIN (I8)

I6) GOLDFARB (A.A.), FUDENBERG (H.)

Hypogammaglobulinemia and its relationship to the allergic diathesis.

NEW-YORK J. Med. 61, 2721-2731, 1961.

I7) GOOD (R.A.), ROTSTEIN (J) et MAZITELLO (W.F.)

The simultaneous occurrence of rheumatoid arthritis and agammaglobulinemia

J. Lab. and Cli. Med. 49, 342-357, 1957

I8) GOOD (R.A.) et ROTSTEIN (J)

Rheumatoid arthritis and agammaglobulinemia

Bull. on Rheumatic diseases, 10, 203-206, 1960.

I9) GRANT (G.H.) et WALLACE (W. D.)

Agammaglobulinemia

Lancet 267, 671-673, 1954.

20) HANSON (A.) cité par GOOD, ROTSTEIN et MAZITELLO (17)

21) HAYES (A.B.), STICKLER (G.B.) et Mc KENZIC (B.F.)

Diseases in serum gammaglobulins. Agammaglobulinémie.
Report of 3 cases.

Pédiatrics 14, 449-454, 1954.

22) ISRAEL-ASSELAIN, CHEBAT (G.), BURTIN (P.) et TELL (P.)

Un cas d'agammaglobulinémie avec bronchectasies et eczéma
allergique.

Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris,
76, 512-519, 1960.

23) JANEWAY (C.A.), GITLIN (D.), CRAIG (J.M.) et GRICE (D.S.)

Collagen disease in patient with congenital agammaglobulinemia
Tr. Assoc. Am. Phys. 69, 93-97, 1956

24) KULNEFF (Von N.), PEDERSON (K.D.), WADENSTROM (J.)

Drei fälle von agammaglobulinämie fin klinischen genetischer
und physikalish - chemischen beitrage zur kenntnis des
proteinstoffwechsels.

Schweiz. Méd. 85, 363-366, 1955.

25) KUNKELL (H.G.) 1959, cité par GOOD et ROTSTEIN (18)

26) LANG (N.), SCHETTLER G. et WILDBACK (R.).

Ueber ein fall von "agammaglobulinämie" und das verhalten paren-
teral zugeführten radioaktiv markierten gammaglobulins in serum.

KLIN. WEHNSHR, 32, 856-863, 1954.

27) LEVY (C.M.)

Agammaglobulinémie chez l'enfant.

FRANCE MEDICALE 22, 241-24, 1959.

28) LOU (K.)

A review of the clinical entity agammaglobulinemia and its
laboratory diagnostic method.

Am. J. of Med. Technology. 24 (I) 56-63 1958 .

29) Mc. EWEN (C.)

Arthritis in patients with gross abnormalities of gammaglobulin.

Arthritis and Rheumatism. I, 181-184, 1958.

30) Mc. EWEN (C.) p. 718-719, HOLLANDER (J.L.) and Collaborators,

in Arthritis and allied condition, a text book of rheumatology,
1960.

Lea & Febiger, Philadelphia.

31) MANTERO (O) et CONFALONIERI (C.)

La sindrome agamma-ipogamma-globulinemia.

Policlinico : sez. med. (Roma) 63(3), 149-179, 1956.

32) MARIE (J) et ETIENNE (P.)

L'agammaglobulinémie congénitale.

Sem. des Hôp. de Paris 33, 1101-1112, 1957.

33) PORTER (H.) 1956, cité par ISRAEL-ASSELIN (22).

- 34) PRASAD (A.S.) et KOZA (D.W.)

Agammaglobulinémie

Ann. of Int. Med. 41, 629-639, 1954

- 35) RIVA (G.) et BARANDUN (S.)

L'agammaglobulinemia, sindrome di carenza di anticorpi

MINERVA MED. TORINO 48(40), 1770-1775, 1957.

- 36) ROBERTSON (D.M.)

Rheumatoid arthritis and agammaglobulinémie

Canad. Med. Ass. J. 82, 81-84, 1960

- 37) RODNAN (G.P.), 1959, cité par GOOD et ROTSTEIN (15)

- 38) ROSECAN (M.) TROBAUGH (F.E.) et DANFORTH (JR & W.H.)

Adult agammaglobulinemia

Am. J. of Med. 19, 303-313, 1955.

- 39) ROTSTEIN (J.) et GOOD (R.A.)

The significance of the simultaneous occurrence of connective tissue disease and the agammaglobulinemic state.

Atti del X congresso della lega internazionale

contro il Reumatismo. Roma 1961 Vol I, 27.

- 40) ROYER (P.)

Les aspects hématologiques de l'agammaglobulinémie.

Rev. Franc. d'Etud. Cli. et Biol. Paris 4(6)
555-558 1959.

41) SCHEIDEGGER (J.J.)

Une microméthode de l'immunoélectrophorèse

Internat. Arch. Allergy 7, 103-110, 1955

42) SMYTHE (H.A.) et OGYSLO (M), cités par Mc EWEN (29)

43) STANDAERT (L.) et DE MOOR (P.)

L'agammaglobulinémie chez l'adulte.

Acta clinica. Belgica (Bruxelles)

477-492, 1955.

44) SVARTZ (N.)

Experimental studies on the rheumatoid factor

Atti del X congresso della lega internazionale
contro il reumatismo Roma, 1961, Vol I, 57-65

45) Van GELDER (D.W.), 1957, cité par GOOD et ROTSTEIN (18)

46) VAUGHAN (J.H.) et GOOD (R.H.)

Relation of "agammaglobulinemia"

sera to rheumatoid agglutination reactions.

Arthritis and Rheumatism I, 99-III, 1958.

47) WALL (R.L.) et SASLAW (S.)

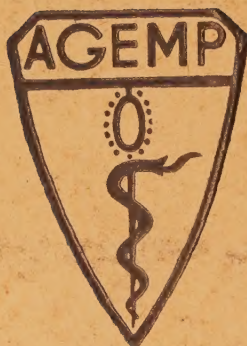
Adult agammaglobulinemia

A.M.A. Arch. of Int. Med. 95, 33-36, 1955.

48) YOUNG (I.I.) WOLFSON (W.Q.) et COHN (C.)

adult agammaglobulinemia : studies in serum proteins.

AM. J. of Méd. 19, 222-230, 1955.



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-96